

КОНТРАЦЕПЦИЯ С ДРОСПИРЕНОНОМ: ВЛИЯНИЕ НА МАССУ ТЕЛА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ

Комбинированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, является эффективным методом контрацепции, обладающим оптимальным укороченным безгормональным интервалом и хорошей переносимостью, обусловленной положительным влиянием на массу тела, метаболизм липидов, общее состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости и гиперандрогенизмом. Полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* данные о роли дроспиренона в блокировании дифференцировки адипоцитов и аккумуляции триглицеридов, а также регуляции ремоделирования белого жира обосновывают возможные эффекты данного препарата на предотвращение негативных метаболических последствий дисфункции адипоцитов. Результаты клинических исследований указывают на снижение массы тела и положительный эффект на липидный профиль без значимого влияния на чувствительность к инсулину, что приводит к высокой степени удовлетворенности женщин данным видом контрацепции.

Ключевые слова: комбинированный оральный контрацептив, дроспиренон, минералокортикоидный рецептор, масса тела, адипоциты, липиды.

A.A. SMETNIK, PhD in medicine, FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of RF
CONTRACEPTION WITH DROSPIRENONE: EFFECT ON THE BODY WEIGHT AND SOME LIPID METABOLISM INDICATORS

The combined oral contraceptive containing 20 µg of ethinylestradiol and 3 µg of drospirenone is an effective contraception method with the optimum shortened hormone-free interval and good tolerance predetermined by the positive effect on the body weight, lipid metabolism, general state and symptoms related to liquid retention and hyperandrogenism. The data obtained in *in vitro* and *in vivo* studies about the role of drospirenone in blocking of adipocyte differentiation and triglyceride accumulation as well as about regulation of the white fat remodeling justify possible effects of this drug on prevention of negative metabolic consequences of the adipocyte dysfunction. Results of clinical studies are indicative of the body weight reduction and positive effect on the lipid profile without statistically significant effect on insulin sensitivity, which leads to high degree of the women satisfaction with this type of contraception.

Keywords: combined oral contraceptive, drospirenone, mineral-corticoid receptor, body weight, adipocytes, lipids.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются надежным методом контрацепции и также обладают дополнительными преимуществами. Снижение концентрации эстрогенов и прогестина в их составе в последнее десятилетие привело к снижению побочных эффектов и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. Таким образом, современные КОК являются надежным и безопасным методом контрацепции для большого числа женщин. Если ранее FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) установило в качестве верхней границы возраста для применения КОК 35 лет для курильщиц и 40 для некурящих, то в 1989 г. ограничения были сняты для здоровых некурящих женщин. Таким образом, КОК могут применяться у таких женщин до наступления менопаузы.

КОК обладают несколькими механизмами, обеспечивающими контрацептивный эффект, включая снижение секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона. Наиболее важным механизмом является ингибирование предовуляторного пика лютеинизирующего гормона, что препятствует овуляции.

Существующие возможные негативные метаболические эффекты КОК, такие как снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), являются результатом андрогенной активности ряда прогестинов. Новые современные прогестины не обладают подобными андрогенными эффектами.

КОК с антиандрогенным эффектом являются распространенным методом лечения гиперандрогенизма у женщин. К положительным эффектам КОК у женщин с гиперандрогенизмом относятся следующие [2]:

- Снижение секреции гонадотропинов с последующим снижением секреции андрогенов яичниками.
- Повышение концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, в сыворотке крови, что повышает связывание андрогенов и снижает концентрацию свободных андрогенов в сыворотке.
- Снижение секреции андрогенов надпочечниками, механизм которого еще до конца не изучен.

Помимо контрацепции и гиперандрогенизма (акне и гирсутизма) существуют другие показания для КОК. Они включают дисменорею, меноррагию, предменструальный синдром и другие нарушения менструального цикла. КОК также используются для лечения предменструального дисфорического расстройства.

При применении согласно инструкции, КОК являются очень эффективным видом контрацепции. Существуют различные составы КОК, при этом доказательных данных, что дженерики менее эффективны, чем оригинальные препараты, на сегодняшний день не существует [3].

У большинства женщин менструации восстанавливаются через 30 дней после прекращения приема. Полагают, что менструальный цикл и фертильность должны восстановиться практически у всех женщин в течение 90 дней.

КОНТРАЦЕПЦИЯ С ДРОСПИРЕНОМ

Контрацептивный эффект КОК, содержащих новые прогестины (т. н. третье поколение), схож с предыдущими поколениями. Тем не менее, по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел, новые препараты, в т. ч. содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, обладают меньшим эффектом на углеводный и липидный метаболизм. Таким образом, они являются наиболее приемлемым вариантом КОК для женщин с метаболическими нарушениями.

Дроспиренон (ДРСП) получают из 17 α -спиронолактона, он обладает прогестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидными эффектами. На сегодняшний день доступны монофазные КОК, содержащие 20 или 30 мкг этинилэстрадиола с 3 мг дроспиренона. Дроспиренон является антиандрогенным компонентом, эффективность 3 мг сравнима с 25 мг спиронолактона.

Активность дроспиренона проявляется в клинических эффектах на физиологические параметры, массу тела, общее состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости. При этом известно, что набор веса при приеме традиционных КОК является главной причиной сниженной приверженности и прекращения приема препарата [4].

Полагают, что оптимальным режимом КОК является режим, содержащий укороченный безгормональный интервал. Препарат, в который входит 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, содержит 4-дневный безгормональный интервал (пустышки), в отличие от стандартного 7-дневного интервала, и одобрен также для лечения предменструального дисфорического расстройства (тяжелая форма предменструального синдрома). Полагают, что более короткий безгормональный интервал приводит к минимизации побочных эффектов и неудачных исходов. Также в случае более короткого безгормонального интервала существует меньшая вероятность фолликулогенеза и чаще наступает атрофия эндометрия [5, 6].

Недавние исследования в области контрацепции были сфокусированы на снижении количества побочных эффектов и обеспечении преимуществ для здоровья и образа жизни. Указанные преимущества поддерживаются данными доказательной медицины. Большинство доступных КОК улучшают регулярность менструальных циклов, снижают боль во время менструации, объем менструальной кровопотери и проявления гиперандрогенизма. Однако такие симптомы, как набор веса, вздутие живота, повышение аппетита, нагрубание молочных желез и изменение настроения, обычно не купировались КОК предыдущих поколений. Комбинация 20 мкг этинилэстрадиола + 30 мг ДРСП может обеспечить положительные эффекты в указанном аспекте – есть целый ряд данных о хорошей переносимости препарата, обусловленной положительным влиянием на набор веса, изменения настроения и тяжелую форму предменструального синдрома [7].

РОЛЬ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ И ФУНКЦИИ АДИПОЦИТОВ

Минералокортикоидный рецептор (МР) участвует в дифференцировке адипоцитов, опосредованной альдосте-

роном и глюкокортикоидами. В исследовании M. Carpio et al. (2011) изучалось возможное влияние ДРСП – синтетического антиминералокортикоида – на дифференцировку адипоцитов. Эффекты ДРСП оценивались на клеточных линиях преадипоцитов грызунов и первичных культурах преадипоцитов человека. Изучались маркеры дифференцировки и механизмы, лежащие в основе фенотипических различий в ответ на ДРСП. Раннее воздействие ДРСП приводило к значимому дозозависимому блокированию дифференцировки адипоцитов и аккумуляции триглицеридов. ДРСП также значимо ингибировал конверсию первичных преадипоцитов человека, полученных из висцерального и подкожного жира, в адипоциты. Данный эффект был МР-зависимым и не вовлекал глюкокортикоидные, андрогеновые или прогестероновые рецепторы. ДРСП блокировал клональную экспансию преадипоцитов и снижал экспрессию PPAR- γ , ключевого транскрипционного медиатора адипогенеза. Таким образом, ДРСП оказывает значимый антиадипогенный эффект, в основе которого лежит изменение транскрипционного контроля адипогенеза, через антагонизм МР. Следовательно, селективная блокада МР является многообещающим терапевтическим подходом для контроля избыточного отложения жировой ткани и соответствующих метаболических осложнений [8].

Таким образом, МР контролирует функцию адипоцитов, однако его роль в конверсии белого жира в «термопродуцирующий» жир была не до конца изучена. A. Armani et al. (2014) изучали роль антагонистов МР (спиронолактон 20 мг/кг/сут и дроспиренон 6 мг/кг/сут) у мышей (C57BL/6), которых кормили пищей с высоким содержанием жиров в течение 90 дней. Спиронолактон и дроспиренон сдерживали нарушения в толерантности к глюкозе и предотвращали набор веса, а также накопление белого жира на фоне указанного вида питания. Оба антагониста МР стимулировали транскрипцию генов, специфичных для бурого жира. Таким образом, МР адипоцитов участвуют в регуляции ремоделирования белого жира в бурый. Полученные данные обосновывают применение антагонистов МР для предотвращения негативных метаболических последствий дисфункции адипоцитов [9].

ВЛИЯНИЕ КОК С ДРОСПИРЕНОМ НА МАССУ ТЕЛА, НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

В двух больших (900 женщин) рандомизированных многоцентровых открытых клинических исследованиях сравнивали контрацептивную эффективность КОК с 3 мг дроспиренона или с 150 мкг дезогестрела. Оба препарата показали сравнимый контрацептивный эффект и контроль менструального цикла. Отсутствовало негативное влияние на параметры гемостаза, липидный профиль и метаболизм углеводов. Однако в обоих исследованиях КОК с ДРСП обладал значимо лучшим эффектом на массу тела, вероятно, благодаря его антиминералокортикоидному эффекту [10]. Также на фоне данного КОК отмечалось улучшение со стороны акне и себореи. Так, данные исследования указывают на то, что КОК с ДРСП является эффективным контра-

цептивом с хорошей переносимостью и положительными эффектами на контроль менструального цикла, массу тела и состояние кожи, что приводит к хорошей приверженности терапии, особенно среди женщин с тенденцией к набору массы тела, связанной с задержкой жидкости [11]. Что касается снижения массы тела более чем на 2 кг, отношение шансов составило 9,22 (95% ДИ 1,79–55,04) [12].

Прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 мес. сопровождался снижением массы с последующей стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. По некоторым данным, у 15,3% пациенток отмечается снижение массы тела к окончанию 6-го цикла приема на 3,5–4,5 кг, и только у 2,8% выявляется прибавка массы на 1,8–2,3 кг [13, 14].

Известно, что КОК, содержащие прогестины второго и третьего поколения с андрогенным эффектом, снижают чувствительность к инсулину. В исследовании в группе 11 молодых здоровых женщин на фоне 6 месяцев приема КОК, содержащего этинилэстрадиол и ДРСП, чувствительность к инсулину значимо не изменялась ($p = 0,73$). Таким образом, данная комбинация значимо не влияет на чувствительность к инсулину даже при длительном применении [15].

В исследование К. Aydin et al. вошли 28 стройных пациенток с диагнозом *синдром поликистозных яичников* и 28 женщин без указанного диагноза, подобранных по возрасту, индексу массы тела (ИМТ). Параметры состава тела оценивались биоэлектрическим импедансом. Через 6 месяцев лечения комбинацией 20 мкг этинилэстрадиола + 30 мг ДРСП показатели веса, ИМТ и соотношение талии к бедрам оставались неизменными [16].

По данным Di Carlo C. et al. (2011), на фоне 6 месяцев применения КОК (20 мкг этинилэстрадиола + 30 мг ДРСП) отмечалось значимое повышение уровня адипонектина [17]. Исследователями были сделаны выводы о том, что данная комбинация предотвращает набор веса и улучшает

физическое и эмоциональное состояние. В клинических исследованиях показано, что более 85% женщин были удовлетворены или очень удовлетворены данным КОК [18].

Согласно данным 3-летнего проспективного исследования «случай – контроль», в которое вошли 202 женщины с избыточной массой тела и ожирением старше 35 лет, КОК с ДРСП обладал положительным эффектом на липидный профиль (статистически значимое снижение триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, а также повышение ЛПВП) при использовании в течение 24–36 циклов [19].

Согласно данным ряда исследований, дроспиренон, обладающий, наряду с прогестагенным и антиандрогенным, антиминералокортикоидным действием, способен оказывать антиадипогенный эффект, обладает положительным эффектом на липидный профиль, уровень некоторых адипокинов, без значимого влияния на чувствительность к инсулину. Следовательно, будучи антагонистом МР, дроспиренон является многообещающим терапевтическим подходом для контроля избыточного отложения жировой ткани и соответствующих метаболических осложнений.

Активность дроспиренона в составе КОК проявляется в клинических эффектах на физиологические параметры, массу тела, эмоциональное состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости. Учитывая тот факт, что набор веса при приеме традиционных КОК является главной причиной сниженной приверженности и прекращения приема препарата, можно сделать вывод о том, что комбинированный оральная контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, благодаря способности снижать массу тела и предотвращать набор веса, а также благоприятному влиянию на липидный профиль, является наиболее приемлемым вариантом КОК для женщин с метаболическими нарушениями и женщин, стремящихся сохранить массу тела стабильной.



ЛИТЕРАТУРА

- Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1443.
- Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Med.* 2010; 28(2): 140-6.
- Sober SP, Schreiber CA. Controversies in family planning: are all oral contraceptive formulations created equal? *Contraception.* 2011; 83: 394.
- Foidart JM. Added benefits of drospirenone for compliance. *Climacteric.* 2005;8(3):28-34.
- Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception.* 2004;70:191.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril.* 1999;72:115.
- Rapkin AJ, Sorger SN, Winer SA. Drospirenone/ethinyl estradiol. *Drugs Today (Barc).* 2008;44(2):133-45.
- Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2011;152(1):113-25.
- Armani A, Cinti F, Marzolla V et al. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *FASEB J.* 2014 Aug;28(8):3745-57.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5:124.
- Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antimineralocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(3):25-33.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003987.
- Басова О.Н., Волков В.Г. Опыт применения комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2009; с. 259-60./Basova O.N., Volkov V.G. Experience of application of combined oral contraceptive containing drospirenone. Materials of X Jubilee All-Russian Scientific Forum Mother and Child. 2009; p. 259-60.
- Кузнецова И.В., Набиева П.А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела. *Гинекология.* 2014;16(1):49-53./Kuznetsova I.V., Nabieva P.A. Advantages of use of the combined oral contraceptive with drospirenone in the regime 24+4 in teenagers with the excessive bodyweight. *Gynekologia.* 2014; 16 (1): 49-53.
- Cagnacci A, Piacenti I, Zanin R et al. Influence of an oral contraceptive containing drospirenone on insulin sensitivity of healthy women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:48-50.
- Aydin K, Cinar N, Aksoy DY et al. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception.* 2013;87(3):358-62.
- Di Carlo C, Tommaselli GA, De Rosa N et al. Plasma leptin and adiponectin levels in hormone replacement therapy and contraception: effects of different progestogens. *Fertil Steril.* 2011;96(1):214-9.
- Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29(2):73-8.
- Rezk M, Sayeed T, Ellakwa H et al. Metabolic changes in overweight and obese women above 35 years using Ethinylestradiol/drospirenone combined contraceptive pills: a 3-year case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2016;1-4. [Epub ahead of print].